

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 3 年    3 月    5 日  
Date of Application:

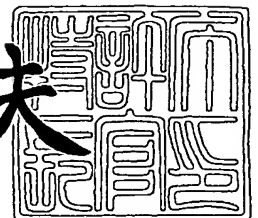
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 3 - 0 5 9 0 6 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 3 - 0 5 9 0 6 2 ]

出      願      人                      株式会社島津製作所  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 1 月 2 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 7 0 2 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 K1020720

【提出日】 平成15年 3月 5日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 30/00

【発明の名称】 オートサンブラ

【請求項の数】 2

【発明者】

    【住所又は居所】 京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所  
                                内

    【氏名】 龍見 信之

【特許出願人】

    【識別番号】 000001993

    【氏名又は名称】 株式会社島津製作所

【代理人】

    【識別番号】 100095670

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 小林 良平

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 019079

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9116525

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 オートサンプラ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 液体クロマトグラフのカラムに連通する試料導入部へ試料を注入するオートサンプラにおいて、

- a) 試料液槽から試料を吸引して前記試料導入部へ注入するニードルと、
  - b) ニードルを洗浄液に浸漬することで該ニードルを洗浄する洗浄手段であって、該洗浄中に洗浄液の入れ替えを行わない第 1 洗浄手段と、
  - c) ニードルを洗浄液に浸漬することで該ニードルを洗浄する洗浄手段であって、該洗浄中に洗浄液の入れ替えを行う第 2 洗浄手段と、
- を備え、

前記第 1 洗浄手段及び第 2 洗浄手段から選択された少なくとも一方の洗浄手段により該ニードルを洗浄することを特徴とするオートサンプラ。

【請求項 2】 前記第 2 洗浄手段で使用する洗浄液を複数の洗浄液から選択する切り替え手段を備えることを特徴とする請求項 1 に記載のオートサンプラ。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、液体クロマトグラフに試料を導入するために用いられる自動試料注入装置(オートサンプラ)に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

液体クロマトグラフ(LC)においては、所定の量の試料をカラムに導入するためにオートサンプラが用いられる。オートサンプラを用いた試料注入動作としては、まず、試料が入れられた容器にニードルを挿入し、所定量の試料をニードルを介してサンプルループ等に吸引して保持する。次に、ニードルをLCのカラムに連なるインジェクションポート上に移動し、保持しておいた試料をインジェクションポートに注入する。

【0 0 0 3】

ある試料の注入操作を行う際に、前の測定時の試料の残渣がニードルに付着していると、クロスコンタミネーションにより測定誤差が生じる原因となる。そのため、試料の注入操作を行う前にニードルを洗浄する。この洗浄は通常、特許文献 1 に従来技術として記載されているように、洗浄液を洗浄槽に貯留して、この洗浄液にニードルを浸漬することにより行われる。

#### 【0 0 0 4】

##### 【特許文献 1】

特開平9-127078号公報（[0004]～[0005]、図 2）

#### 【0 0 0 5】

##### 【発明が解決しようとする課題】

この方法によれば、ニードルを洗浄液に浸漬すればよいだけなので、短時間で洗浄が終了するという利点がある。その反面、洗浄液で希釈された試料液がニードルに付着して残る可能性があるため、この残渣により次の測定に誤差等を生じる恐れが生じる。

#### 【0 0 0 6】

こうしたオートサンプラでは、測定の目的等に応じて、スループットを重視する場合や、ある程度スループットを犠牲にして洗浄性能を高めることにより高精度の測定を行いたい場合等、様々な場合が考え得る。前記従来装置では、こうした要求に応えられない。

#### 【0 0 0 7】

本発明はこのような課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、測定の目的等に応じて、それらに適した方法によりニードルの洗浄を行うことができるオートサンプラを提供することにある。

#### 【0 0 0 8】

##### 【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するために成された本発明に係るオートサンプラは、液体クロマトグラフのカラムに連通する試料導入部へ試料を注入するものであって、

- a) 試料液槽から試料を吸引して前記試料導入部へ注入するニードルと、
- b) ニードルを洗浄液に浸漬することで該ニードルを洗浄する洗浄手段であって

、該洗浄中に洗浄液の入れ替えを行わない第1洗浄手段と、  
c) ニードルを洗浄液に浸漬することで該ニードルを洗浄する洗浄手段であって  
、該洗浄中に洗浄液の入れ替えを行う第2洗浄手段と、  
を備え、

前記第1洗浄手段及び第2洗浄手段から選択された少なくとも一方の洗浄手段により該ニードルを洗浄することを特徴とする。

#### 【0009】

##### 【発明の実施の形態】

本発明のオートサンプラにおいては、独立した2つの洗浄手段を設ける。第1洗浄手段では、例えば洗浄槽(第1洗浄槽)に洗浄液(第1洗浄液)を貯留して、ニードルを浸漬することによりニードルの洗浄を行う。この洗浄中には、第1洗浄槽中の洗浄液の入れ替えは行われない。この入れ替えは、洗浄が行われていない間の所定の時に、新しい洗浄液を第1洗浄槽に注入されることにより行えばよい。一方、第2洗浄手段では、例えば洗浄槽(第2洗浄槽)にニードルを挿入後、洗浄液(第2洗浄液)を第2洗浄槽に供給することによりニードルの洗浄を行う。この洗浄液の供給により、第2洗浄槽内の古い洗浄液は、第2洗浄槽の排出口から排出される。従って、第2洗浄槽では洗浄中に第2洗浄液の入れ替えがなされる。

#### 【0010】

第1洗浄手段では、洗浄前に第1洗浄槽に第1洗浄液を予め貯留しておき、その中に所定の洗浄時間浸漬するだけであるため、第2洗浄手段を用いる場合よりも洗浄時間を短くすることができる。また、1回の洗浄で消費する洗浄液の量は、第2洗浄手段を用いる場合よりも少なくて済む。

#### 【0011】

一方、第2洗浄手段では、洗浄中に試料で汚染された洗浄液は速やかに第2洗浄槽の排出口から排出され、清浄な洗浄液が新たに供給される。そのため、洗浄液中の残留試料が再度ニードルに付着することを防ぎ、第1洗浄手段を用いる場合よりも洗浄性能を高めることができる。

#### 【0012】

このように、第1洗浄手段と第2洗浄手段はそれぞれ、互いに相補的な利点を有する。これらの利点を活かすように、用途に応じて第1洗浄手段と第2洗浄手段を使い分ける。即ち、クロスコンタミネーションによる誤差があまり問題とならない場合や、その誤差よりもスループットを優先する場合等には第1洗浄手段を用いればよい。一方、クロスコンタミネーションが敏感に影響を及ぼす場合等には、洗浄性能を優先して、第2洗浄手段を用いればよい。

#### 【0013】

各洗浄手段の特徴が前記のように洗浄中の動作(洗浄液の入れ替えの有無)にあるため、これらの特徴をそのまま利用する場合には、第1洗浄液と第2洗浄液は同種のものであってもよい。更に第1洗浄液と第2洗浄液にそれぞれ異種のもので用いることにより、前記洗浄動作と洗浄液の種類とを組み合わせ、より適切な洗浄を行うことができる。

#### 【0014】

また、1回の洗浄中に、両方の洗浄手段を組み合わせ用いてもよい。即ち、一方の洗浄槽で洗浄を行った後に、続けて他方の洗浄槽で洗浄を行う。例えば、複数の成分を含む試料がニードルに付着している場合に、まず第1の洗浄槽で一部の成分を除去した後、ニードルに残った成分を第2の洗浄槽で除去する。

#### 【0015】

更に、本発明のオートサンプラーは、第2洗浄手段で使用する洗浄液を複数の洗浄液から選択する切り替え手段を備えるようにしてもよい。これは、第2洗浄手段における洗浄を、ニードルに付着した試料の種類等により、2種類以上の洗浄液を使い分けて行いたい場合に、第2洗浄液を変更できる構成とするものである。この切り替え手段には、例えば三方バルブ等を用いることができる。

#### 【0016】

##### 【発明の効果】

本発明により、2種の洗浄手段を使い分けて、測定の目的等に応じた、より適切な洗浄方法でニードルを洗浄することができるようになる。即ち、スループット等を優先する場合には、第1洗浄手段を用いて短時間でニードルの洗浄を行うことができ、クロスコンタミネーションによる誤差を小さくすること等を優先す

る場合には、第2洗浄手段を用いて高い能力でニードルの洗浄を行うことができる。また、第2洗浄手段で使用する洗浄液の種類を切り替えて、ニードルに付着した試料の種類等に応じた洗浄液でニードルの洗浄を行うことができる。

#### 【0017】

##### 【実施例】

#### (1) 本発明に係るオートサンプラの一実施例の構成

本発明に係るオートサンプラの一実施例について説明する。図1は本実施例のオートサンプラの概略構成図である。7ポート6ポジションバルブから成る第1バルブ11は7つのポート11a～11gを有する。ポート11aには計量シリンジ12が接続される。また、ポート11bには第1洗浄液タンク13が、ポート11eには第1洗浄槽21が、それぞれ接続される。六方バルブから成る第2バルブ14は、6つのポート14a～14fを有し、切り替え操作により隣接するポート同士を選択的に接続するものである。ポート14aには液体クロマトグラフのカラムへ試料を送液するための送液管15が、ポート14bには前記カラムへ移動相を供給するための送液管16が、それぞれ接続される。ポート14d及び14eにはそれぞれ第1バルブ11のポート11d及び14cが接続される。ポート14cにはサンプルループ17の一端が接続され、このサンプルループ17の他端にはニードル18が接続される。また、ポート14fにはインジェクションポート19が接続される。ニードル18は、インジェクションポート19、試料容器20、第1洗浄槽21、第2洗浄槽22の間を移動すると共にそれぞれの液中に挿入する可動機構を有する。

#### 【0018】

第1洗浄槽21には、計量シリンジ12、ポート11a、ポート11eを介して、第1洗浄液タンク13中の第1洗浄液を注入して貯留することができる。その第1洗浄液の注入動作については後述する。第2洗浄槽22には、第2洗浄液を第2洗浄液タンク24から第2洗浄槽に注入するためのポンプ25が接続される。

#### 【0019】

#### (2) 本実施例の試料注入動作

本発明の特徴であるニードルの洗浄について説明する前に、まず、本実施例のオートサンプラにおける試料の注入動作を説明する。まず、第2バルブ14は図1の実線で示す接続状態に切り替えられる。ニードル18はインジェクションポート19上の位置に配置される。移動相が送液管16からサンプルループ17、ニードル18、インジェクションポート19を通して送液管15へ送られ、この流路内が移動相で満たされる。

#### 【0020】

次に、第2バルブ14は図1の破線で示す接続状態に、第1バルブ11は図1の破線で示す接続状態に、それぞれ切り替えられる。これにより、計量シリンジ12とニードル18が、ポート11a、11d、14d、14c、サンプルループ17を経由して接続される。ニードル18は試料容器20上に移動し、容器20中に挿入される。計量シリンジ12の吸引動作により、所定量の試料が試料容器20からサンプルループ17へ吸引されて保持される。

#### 【0021】

試料吸引の完了後、ニードル18はインジェクションポート19上の位置に戻される。第2バルブ14は図1の実線の接続状態に戻される。これにより、移動相が送液管16からサンプルループ17、ニードル18、インジェクションポート19を通して送液管15へ送られる。こうして、サンプルループ17に保持されていた試料が移動相と共に液体クロマトグラフのカラムへ供給される。

#### 【0022】

ここでニードル18の外部には試料が付着しているため、後述するように、次の試料注入動作の開始前までの適切な時点でニードル18の洗浄を行う。

#### 【0023】

##### (3) 本実施例のニードル洗浄動作

次に、本発明の特徴であるニードルの洗浄動作について説明する。測定開始前に、測定者は所定の操作により、ニードルの洗浄条件についての以下の項目を設定する。まず、ニードルの「洗浄タイミング」を、

- (i) 試料注入動作の前、
- (ii) 試料注入動作の後、





(iii) 試料注入動作の前後両方、

(iv) 洗浄しない、

の中から選択する。「洗浄タイミング」について(i)～(iii)を選択した場合には、更に「使用する洗浄槽」を、

(i) 第1洗浄槽のみ使用、

(ii) 第2洗浄槽のみ使用、

(iii) 第1洗浄槽と第2洗浄槽を連続して使用、

(iv) 試料の種類を変更する時のみ第2洗浄槽のみ使用してそれ以外は第1洗浄槽を使用、

の中から選択する。なお、前記「洗浄タイミング」について(iii)を選択した場合には、前記「使用する洗浄槽」の選択は、試料注入動作の前及び後のそれぞれについて行うようにしてもよい。次に、洗浄時間を設定する。この洗浄時間は、ニードル18を洗浄液に浸漬する時間を設定する。

#### 【0024】

こうして設定されたニードル洗浄の条件に従い、以下のようにニードルの洗浄を行う。第1洗浄槽により洗浄を行う場合には、まず、第1バルブ11は図1の二重線で示す接続状態に切り替えられる。計量シリンジ12は第1洗浄液タンク13から所定量の第1洗浄液を吸引する。次に、第1バルブ11は図1の実線で示す接続状態に切り替えられる。計量シリンジ12中の第1洗浄液は、ポート11a、11c、14e、14d、11d、11eを経由して第1洗浄槽21に供給される。第1洗浄槽に残存していた使用済みの洗浄液及び余分に注入した洗浄液は排出口23から排出される。その後、ニードル18は、第1洗浄槽21内に挿入され、設定された時間だけ第1洗浄液に浸漬される。(図2(a))。これによりニードル18が洗浄される。なお、洗浄中には第1洗浄槽21への第1洗浄液の供給、即ち第1洗浄液の入れ替えは行われず、前記設定時間が経過後、ニードル18を所定の位置に移動させ、洗浄を終了する。ここで、前記「使用する洗浄槽」について(i)又は(iv)を選択した場合には、前記所定の位置はインジェクションポート19又は試料容器20である。一方、前記「使用する洗浄槽」について(iii)を選択した場合には、前記所定の位置は第2洗浄槽22であり、引き

続き下記の第2洗浄槽による洗浄を行う。

#### 【0025】

第2洗浄槽22により洗浄を行う場合には、ニードル18を第2洗浄槽22に挿入した後、ポンプ25を稼働して、第2洗浄槽22内に第2洗浄液を流入させる。設定された前記洗浄時間だけニードル18を第2洗浄液に浸漬することにより、ニードル18が洗浄される(図2(b))。この間、第2洗浄槽22内では、第2洗浄液が流入し、また、排出口23から排出される。そのため、ニードル18に付着していた試料は第2洗浄液と共に排出口23から排出される。こうして、洗浄液中の残留試料がニードル18に再付着することが防止されるため、第2洗浄槽においてはニードル18を高い能力で洗浄することができる。前記洗浄時間の経過後、ニードル18を所定の位置に移動させ、洗浄を終了する。

#### 【0026】

##### (4) 洗浄槽の使い分けの例

前記のように、第1洗浄槽は洗浄を簡便に行う際に有効であり、第2洗浄槽は高い洗浄能力を必要とする際に有効である。そのため、それぞれの利点を活かして両洗浄槽を使い分けることが望ましい。以下の(a)～(c)に、その使い分けの例を示し、前記のニードルの洗浄条件についての設定項目である、「使用する洗浄槽」と「洗浄タイミング」の望ましい設定を示す。

#### 【0027】

##### (a) 洗浄性能よりもスループットを優先する場合

この場合には、洗浄時間をより短くすることができるように、「使用する洗浄槽」は(i)を選択する。「洗浄タイミング」は(i)～(iii)のいずれでもよい。

#### 【0028】

##### (b) 洗浄液により試料が変質する場合

例えばタンパク質等の成分が付着したニードルを洗浄する際に、この成分が洗浄液により変質してニードルに固着することがある。この場合、「使用する洗浄槽」として(iii)を選択することが有効である。ここで、第1洗浄液には試料が変質しないもの(洗浄効果が比較的低くてもよい)を、第2洗浄液には洗浄効果が高いもの(試料が変質するものでもよい)を用いる。即ち、第1洗浄槽において、

変質しやすい成分をニードルから除去した後、第2洗浄槽においてその他の成分を十分に除去する。これにより、試料の変質に伴う固着と、その他の成分の残留を共に防ぐことができる。「洗浄タイミング」は(i)～(iii)のいずれでもよい。

#### 【0029】

(c)異種の試料の混入を防止することを重視する場合

測定する試料の種類を変更しながら測定する場合には、「使用する洗浄槽」は(iv)を選択すればよい。これは、同種の試料を測定している間は第1洗浄槽を用いて高いスループットでニードルを洗浄し、異種の試料の測定に移行する際にのみ第2洗浄槽を用いて、より高性能の洗浄を行う。これにより、異種の試料の混入を防ぎつつ、スループットの向上等の洗浄の簡便化を図ることができる。

#### 【0030】

(5)変形例

本実施例では、更に2種類以上の第2洗浄液を使い分けて洗浄を行うことができるように、第2洗浄液の切り替えバルブを設けることができる。その一構成例を図3に示す。図1の装置との違いは、第2洗浄槽に供給する第2洗浄液を複数種類用いるために複数の第2洗浄液タンク241, 242, ...を設けたこと、及びそれらの第2洗浄液タンクとポンプ25とを接続するために第2洗浄液切り替えバルブ26を設けたことである。この第2洗浄液切り替えバルブ26により、第2洗浄槽に供給する第2洗浄液を切り替えることができる。

#### 【0031】

これにより、第2洗浄槽における洗浄の際に、用いた試料毎に最適な第2洗浄液を用いるように前記切り替えを行い、洗浄能力を更に高めることができる。例えば、酸性の試料に対しては塩基性の洗浄液を、塩基性の試料に対しては酸性の洗浄液を用いるとよい。また、水溶性の試料には水性洗浄液を、油溶性の試料には有機溶媒等を用いるとよい。

#### 【0032】

また、この変形例の構成を用いる場合には、前記ニードルの洗浄条件の設定において、「使用する洗浄槽」について(ii)～(iv)を選択した際に、測定者が更に測定する試料毎に第2洗浄液を選択するようにすればよい。

**【図面の簡単な説明】**

【図 1】 本発明に係るオートサンプラの一実施例の概略構成図。

【図 2】 本実施例におけるニードルの洗浄動作を説明する図。

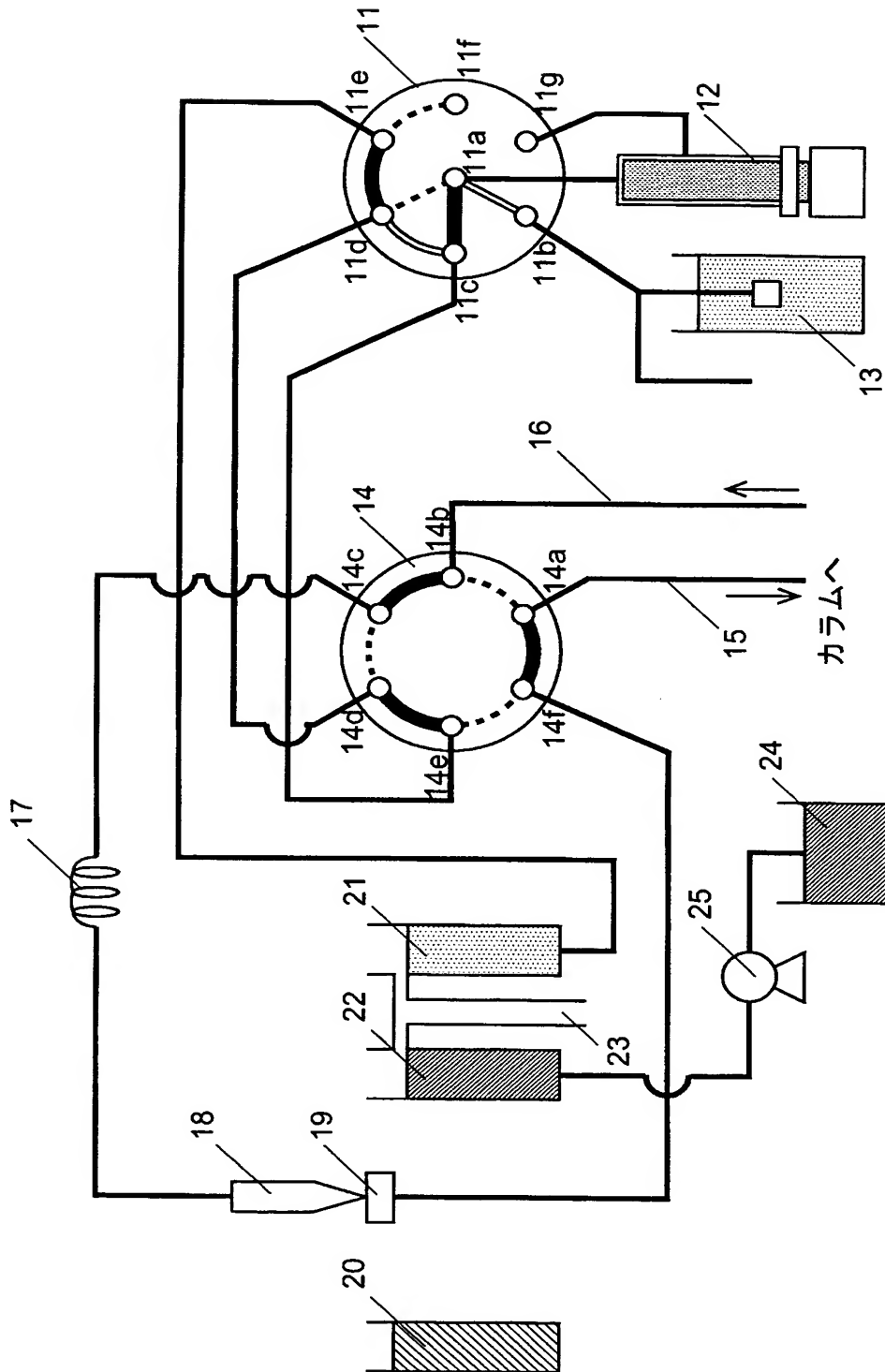
【図 3】 第 2 洗浄液の切り替えバルブを設けた実施例の概略構成図。

**【符号の説明】**

- 1 1…第 1 バルブ
- 1 2…計量シリンジ
- 1 3…第 1 洗浄液タンク
- 1 4…第 2 バルブ
- 1 5、1 6…送液管
- 1 7…サンプルループ
- 1 8…ニードル
- 1 9…インジェクションポート
- 2 0…試料容器
- 2 1…第 1 洗浄槽
- 2 2…第 2 洗浄槽
- 2 3…排出口
- 2 4、2 4 1、2 4 2…第 2 洗浄液タンク
- 2 5…ポンプ
- 2 6…第 2 洗浄液切り替えバルブ

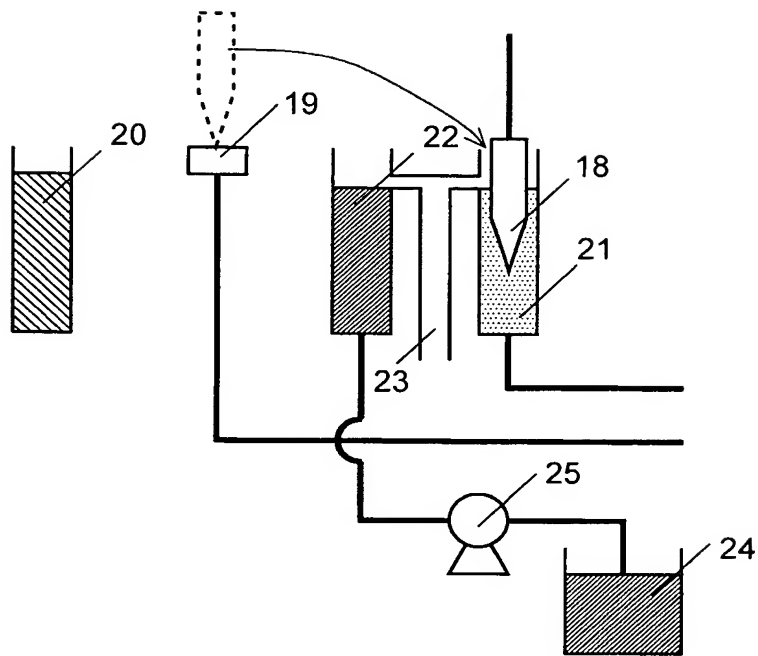
【書類名】 図面

【図 1】

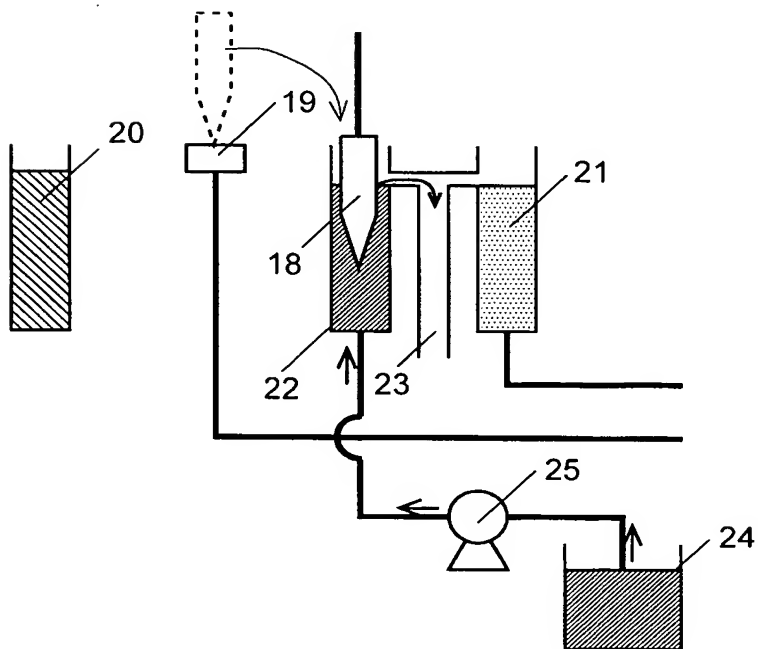


【図 2】

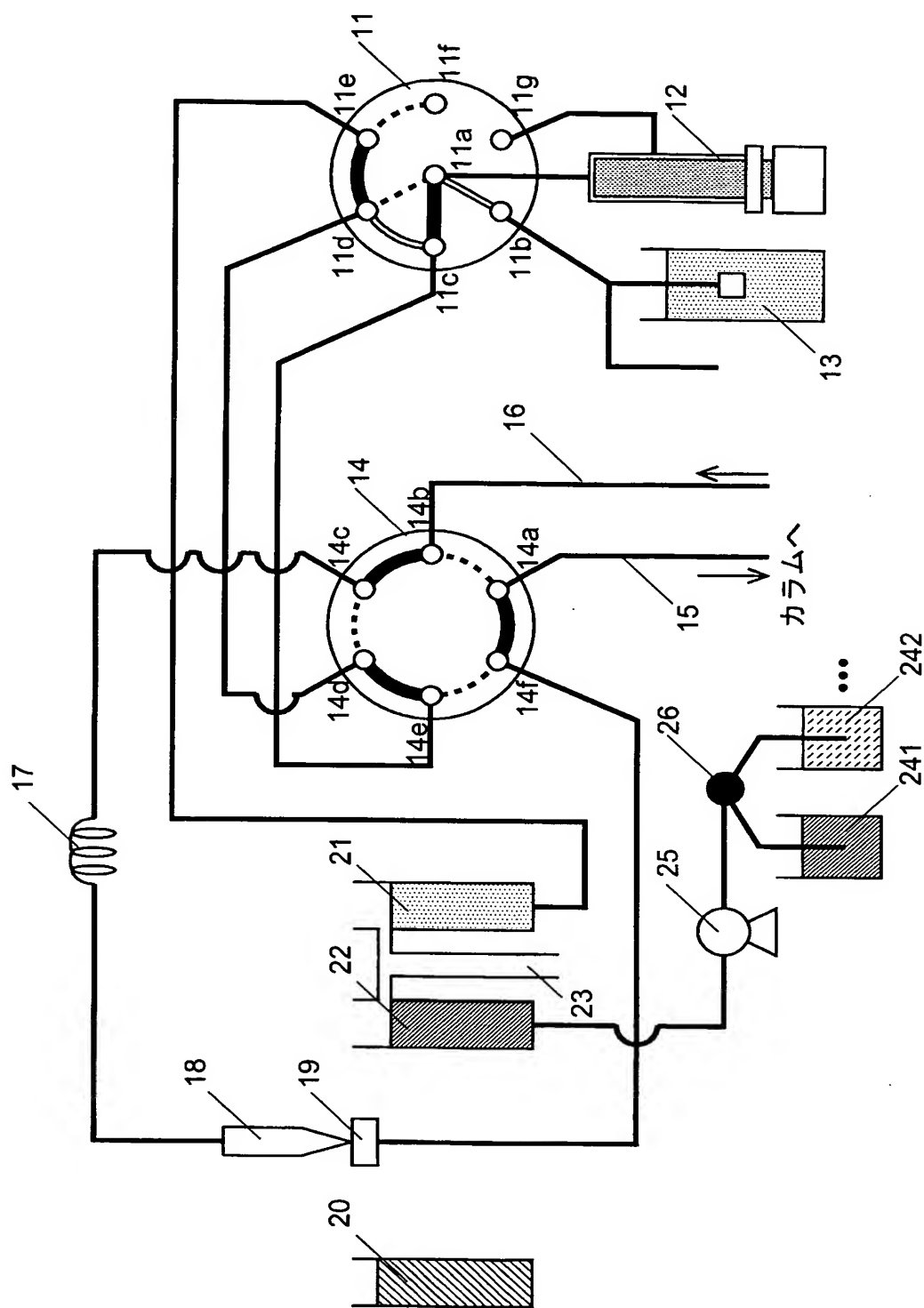
(a)



(b)



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 測定の目的等に応じて、それらに適した方法によりニードルの洗浄を行うことができるオートサンプラを提供する。

【解決手段】 洗浄液が貯留された状態で浸漬することでニードルを洗浄する第1洗浄槽21と、洗浄中に洗浄液が入れ替えられる状態で浸漬することでニードルを洗浄する第2洗浄槽22を用い、用途に応じてこれら2つの洗浄槽を使い分ける。即ち、クロスコンタミネーションを防ぐ場合等、高い洗浄能力を必要とする場合には、より線能力が高い第2洗浄槽を用いる。一方、スループットを重視する場合等には、第1洗浄槽21を用いて短時間で洗浄を行う。

【選択図】 図1



特願 2003-059062

出願人履歴情報

識別番号

[000001993]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

氏名

株式会社島津製作所